

**SKRINING AGONIS RESEPTOR TRANSFERIN 2 DARI TANAMAN
HERBAL INDONESIA UNTUK PENGEMBANGAN TERAPI ANEMIA
DEFISIENSI BESI DENGAN METODE *MOLECULAR DOCKING***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



ASTI SWARI PARAMANINDITA

G0012031

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

Surakarta

2015

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 14 Desember 2015

Asti Swari Paramanindita

NIM. G0012031

ABSTRAK

ASTI SWARI PARAMANINDITA, G0012031, 2015. Skrining Agonis Reseptor Transferin 2 dari Tanaman Herbal Indonesia untuk Pengembangan Terapi Anemia Defisiensi Besi dengan Metode *Molecular Docking*. **Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

Latar Belakang: Anemia Defisiensi Besi (ADB) merupakan gangguan zat gizi yang paling banyak terjadi di dunia. ADB disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan kehilangan besi dalam sirkulasi. Peningkatan sekresi hepsidin memiliki peran penting dalam etiologi ADB. Ekspresi protein hepsidin dapat terjadi melalui tiga jalur, salah satunya melalui peningkatan interaksi antara holo Transferin (holo-Tf) dengan Reseptor Transferin 2 (RTf-2). Hingga saat ini belum ada senyawa eksogen yang dapat mengaktifkan RTf-2. Tanaman herbal Indonesia banyak dimanfaatkan sebagai tanaman obat tetapi belum ada yang digunakan untuk terapi ADB. *Molecular docking* merupakan salah satu metode *Virtual Screening* (VS) untuk pencarian senyawa obat secara komputasional. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi senyawa fitokimia dalam tanaman herbal Indonesia yang dapat berperan sebagai agonis RTf-2.

Metode Penelitian: Penelitian ini adalah penelitian bioinformatika dengan metode *molecular docking*. Piranti lunak *SWISS-MODEL* digunakan untuk pemodelan RTf-2 karena struktur protein RTf-2 belum diketahui. Standar holo-Tf didapatkan dari laman *Protein Data Bank* dengan kode akses PDB ID 1SUV. Sampel penelitian adalah senyawa fitokimia yang memenuhi kriteria (1) terdaftar dalam basis data *HerbalDB* (2) memiliki struktur tiga dimensi pada laman *PubChem* (3) memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Piranti lunak *AutoDock Vina 1.1.2* digunakan untuk menganalisis energi ikatan dengan satuan kkal/mol. Interaksi ikatan antara sampel dengan RTf-2 divisualisasi menggunakan piranti lunak *Chimera 1.10rc* dan atau *Pymol 1.7*.

Hasil: Sebanyak 422 senyawa fitokimia didocking pada RTf-2 dan dibandingkan hasilnya dengan *docking* senyawa standar. Terdapat enam senyawa fitokimia yang memiliki skor *docking* kurang atau sama dengan senyawa standar dan memiliki interaksi pada Arg466 dan Arg689. Keenam senyawa tersebut tidak hanya berinteraksi dengan kedua residu tersebut tetapi juga mampu berinteraksi dengan residu lain pada RTf-2.

Simpulan: Terdapat enam senyawa fitokimia yang berasal dari berbagai jenis metabolit dan kemungkinan besar bersifat sebagai agonis RTf-2 secara komputasi. Uji dengan menggunakan VS dan *High-Throughput Screening* (HTS) diperlukan untuk memverifikasi sifat agonis keenam senyawa tersebut.

Kata kunci: Anemia Defisiensi Besi, Fitokimia, *Molecular Docking*, RTf-2

ABSTRACT

ASTI SWARI PARAMANINDITA, G0012031, 2015. Screening of Transferrin Receptor 2 Agonist Derived from Indonesian Herbal Plants by Using Molecular Docking for Drug Development of Iron Deficiency Anemia. **Mini Thesis. Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.**

Introduction: Iron Deficiency Anemia (IDA) is the most common of nutrient disorders in the world. IDA is caused by imbalance between iron intake and iron loss in blood circulation. Increased hepcidin level plays an important role in the etiology of IDA. Normally, expression of hepcidin protein is controlled by three different pathways, one of them is interaction between holo Transferrin (Holo-Tf) and Transferrin Receptor 2 (TfR-2). Recently, Indonesian herbal plants have widely been used as herbal medicine but there is no active compound that can activate TfR-2 for IDA therapy. Molecular docking is one of Virtual Screening (VS) methods which uses to identify drug compounds. The aim of this study was to explore phytochemicals derived from Indonesian herbal plants to interact with TfR-2.

Methods: The study was a bioinformatics study with a molecular docking method. The *SWISS-MODEL* software was used to make TfR-2 protein modeling because the molecular structure of TfR-2 remains unknown. Holo-Tf was used as a standard ligand and obtained from *Protein Data Bank* with PDB ID 1SUV. All Indonesian phytochemicals which (1) registered at *HerbalDB* (2) had a three-dimensional molecular structure at *PubChem* (3) met Lipinski's Rule of Five criteria were used in this study. *AutoDock Vina 1.1.2* was used to analyze the binding affinity which was in kcal/mol. Phytochemical-TfR-2 binding complexes were visualized by using *Chimera 1.10rc* and or *Pymol 1.7*.

Result: Of 422 phytochemicals were docked to TfR-2 and compared with the standard ligand. Six phytochemicals have binding affinity scores less than or equal to the standard scores. In addition, the six phytochemicals could interact not only with Arg466 and Arg689 but also with other residues in TfR-2.

Conclusions: Six phytochemicals which come from different metabolites may become TfR-2 agonists. Further investigation using VS and High-Troughput Screening (HTS) is required for verification of TfR-2 agonist of these compounds.

Keywords: Iron Deficiency Anemia, Phytochemical, Molecular Docking, TfR-2

PRAKATA

Puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul "Skrining Agonis Reseptor Transferin 2 dari Tanaman Herbal Indonesia untuk Pengembangan Terapi Anemia Defisiensi Besi dengan Metode *Molecular Docking*".

Penulisan skripsi ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat menempuh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Penelitian ini dapat terlaksana berkat adanya bimbingan, petunjuk, dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Kusmadewi Eka Damayanti, dr., M.Gizi selaku Ketua Tim Skripsi beserta Bapak Nardi dan Bu Enny N, SH, MH selaku tim skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Dono Indarto, dr., M.Biotech.St., Ph.D., AIFM dan Balgis, dr., M.Sc., CM-FM, Sp.Ak selaku pembimbing I dan pembimbing II. Terimakasih atas bimbingan, motivasi dan kesabaran yang telah diberikan.
4. Yuliana Heri Suselo, dr., M.Sc. dan Amelya Augusthina Ayu Sari, dr. selaku penguji I dan penguji II.
5. Orang tua penulis Drs. Agus Purwanggana, M.Si, Apt. dan Dra. Esti Mumpuni, M.Si, Apt. serta saudara Rakhian Listyawan, dr. dan Ajeng Paramastri Santika untuk dukungan moral serta doa yang diberikan.
6. Yoga Mulia Pratama, S.Ked, Linda Erlina, S.Farm, Rafi Amanda Rezkia, dan Pratitha Nityasewaka yang telah banyak membantu dalam keberjalanan penelitian ini.
7. Chrisanty, Wawan, Debby, Elsa, Hanu, Ivo, Ladysa, Lichte, Natsir, Sabila, dan Yuscha yang telah menjadi penyemangat penulis.
8. Segenap mahasiswa Pendidikan Dokter Angkatan 2012 FK UNS.
9. Teman-teman dan seluruh pihak yang telah memberikan semangat dan membantu pelaksanaan penelitian ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran, kritik, dan nasihat yang membangun guna pengembangan yang lebih lanjut dalam skripsi ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Surakarta, 14 Desember 2015

Asti Swari Paramanindita

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II LANDASAN TEORI	
A. Tinjauan Pustaka	6
1. Homeostasis besi	6
2. Anemia Defisiensi Besi (ADB)	8
a. Definisi ADB	8
b. Tahapan ADB	9
c. Terapi ADB	10
3. Hepsidin	12
a. Definisi Hepsidin	12

b. Regulasi Hepsidin.....	12
4. Transferin.....	18
5. Reseptor Transferin (RTf).....	19
a. RTf- 1.....	20
b. RTf- 2	21
6. Tahapan Pengembangan Bahan Obat.....	24
7. Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia	24
8. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	26
9. <i>Molecular Docking</i>	27
10. <i>Homology Modeling</i>	31
B. Kerangka Pemikiran.....	33
C. Hipotesis.....	34

BAB III METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian	35
B. Lokasi Penelitian	35
C. Sampel Penelitian.....	35
D. Instrumen Penelitian.....	36
E. Cara Kerja	37
F. Rancangan Penelitan	41
G. Teknik Analisis Data.....	42

BAB IV HASIL PENELITIAN

A. <i>Homology modeling</i> RTf- 2	43
B. Hasil Validasi <i>Molecular Docking</i> Transferin dengan RTf- 2.....	45

C. Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Fitokimia Tanaman Herbal Indonesia	48
 BAB V PEMBAHASAN	
A. Analisis Model RTf- 2 Hasil <i>Homology Modeling</i>	58
B. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i> Potongan Tf pada RTf- 2	59
C. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Fitokimia pada RTf- 2	60
1. Analisis Skor <i>Docking</i>	61
2. Analisis Hasil Interaksi Ikatan <i>Molecular Docking</i>	62
3. Analisis Kriteria <i>Lipinski's Rule of Five</i>	64
D. Potensi Terapeutik dan Sumber Tanaman dari Enam Senyawa Fitokimia yang Diprediksi sebagai Agonis RTf- 2	66
E. Keterbatasan Penelitian	71
 BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	73
B. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	86

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Hasil Validasi <i>Molecular Docking</i> Potongan Tf dengan RTf- 2	46
Tabel 4.2. Hasil <i>Docking</i> Potongan Tf dan Enam Senyawa Fitokimia pada RTf-2 beserta Karakteristiknya	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Proses Masuknya Besi ke dalam Enterosit.	7
Gambar 2.2. Jalur Pengaturan Hepsidin.	16
Gambar 2.3. Mekanisme Hipoksia Menurunkan Hepsidin	18
Gambar 2.4. Interaksi antara Holo- Tf dengan RTf- 1 menurut Penelitian Yamamura dan Sakajiri (2011).....	21
Gambar 4.1. Struktur Superposisi Tiga Dimensi Model RTf- 2 dengan RTf- 1 dari Protein <i>Template</i> (3S9L)	43
Gambar 4.2. Hasil <i>Sequence Alignment</i> antara <i>Sequence</i> RTf- 2 (target) dengan Protein <i>Template</i> (3s9l.1.A).	44
Gambar 4.3. Kurva Zona Interpretasi Hasil <i>Homology Modeling</i> (Modifikasi dari Krieger <i>et al.</i> , 2003).....	45
Gambar 4.4. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Tf- RTf- 2.....	47
Gambar 4.5. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Adenosine- RTf- 2.....	52
Gambar 4.6. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Dihydrokaempferol- RTf- 2.....	53
Gambar 4.7. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Kaempferol- RTf- 2	54
Gambar 4.8. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Piperine - RTf- 2.....	55
Gambar 4.9. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Scopoletin - RTf- 2	56
Gambar 4.10. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i> Strigol- RTf- 2	57

DAFTAR SINGKATAN

ADB	: Anemia Defisiensi Besi
MT2	: Matriptase 2
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
IL- 6	: Interleukin 6
RTf	: Reseptor Transferin
Tf	: Transferin
VS	: <i>Virtual Screening</i>
DCYTB	: <i>Duodenal Cytochrome B-like</i>
DMT1	: <i>Divalent Metal Transporter</i>
FPN	: Ferroportin
TIBC	: <i>Total Iron Binding Capacity</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenetic Protein Receptor</i>
HJV	: Hemojuvelin
IRIDA	: <i>Iron Refractory Iron Deficiency Anemia</i>
EPO	: Eritropoietin
HIF	: <i>Hypoxia Induced Factor</i>
EPO- R	: <i>Eritropoietin Receptor</i>
C/EBP	: <i>CCAT/enhancer binding protein a</i>
GDF- 15	: <i>Growth differentiation factor 15</i>
PDGF- BB	: <i>Platelet derived growth factor-BB</i>
ILS	: <i>Iterated Local Search</i>

JAK	: <i>Janus Kinase</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
rmsd	: <i>root mean square deviation</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil <i>Homology Modeling</i> RTf-2	86
Lampiran 2. Sampel Senyawa Fitokimia yang Memenuhi Kriteria Inklusi	87
Lampiran 3. Senyawa Fitokimia yang Memiliki Skor <i>Docking</i> kurang atau sama dengan Standar pada Arg466	93
Lampiran 4. Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Fitokimia yang Memiliki Skor <i>Docking</i> kurang atau sama dengan Standar dan Memiliki Interaksi pada Arg466	97
Lampiran 5. Senyawa Fitokimia yang Memiliki Skor <i>Docking</i> kurang atau sama dengan Standar pada Arg689	99
Lampiran 6. Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Fitokimia yang Memiliki Skor <i>Docking</i> kurang atau sama dengan Standar dan Memiliki Interaksi pada Arg689	105
Lampiran 7. Dua Puluh Macam Asam Amino	107